



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 198 25 856 A 1

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/107
A 61 K 31/565
A 61 K 31/57
A 61 K 31/40

⑦1 Aktenzeichen: 198 25 856.9
⑦2 Anmeldetag: 10. 6. 98
⑦3 Offenlegungstag: 16. 12. 99

DE 198 25 856 A 1

⑦1 Anmelder:
Labtec Gesellschaft für technologische Forschung
und Entwicklung mbH, 40764 Langenfeld, DE

⑦2 Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE	44 39 888 A1
DE	43 10 935 A1
DE	40 38 385 A1
DE	32 25 706 A1
DE	32 12 053 A1
US	49 92 478
EP	05 98 116 A1
EP	04 80 690 A1
EP	04 39 042 A1
EP	04 06 162 A2
EP	03 87 647 A2
EP	03 61 928 A3
EP	03 61 928 A2
EP	03 49 150 A2
CA	13 24 960

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 Topische Arzneimittelzubereitung
⑤7 Topisch anzuwendende Zubereitung mit pharmakolo-
gischen Wirkstoffen, die nach Anwendung in die Haut
oder durch die Haut gelangen.

DE 198 25 856 A 1

Beschreibung

Zu Beginn der 80er Jahre wurden von Speiser sowohl Lipidmikropartikel durch Sprüherstarrung als auch Nanopellets für die orale Applikation aus festen Lipiden hergestellt (DE 34 21 468 A1 1985). Später kamen Formulierungen auf Basis von Nanopartikeln aus in vivo abbaubaren Polymeren wie Polylaktiden und deren Copolymeren mit Glykolsäure hinzu. Liposomen und Polymer-Nanopartikel waren konkurrierende Systeme, von denen sich zunächst die Liposomen durchgesetzt haben. Unter Nanopartikel versteht man sphärische Körper bzw. gefüllte Vesikel mit einem Durchmesser im Bereich von Nanometern (1–1000 nm), üblicherweise in der Größe von 10–800 nm, je nach dem, ob das System injiziert werden soll oder ob die Größe die Bioverfügbarkeit steuert. Mit Präparaten wie Alveolact® und AmBisone® sind liposomale Arzneistoffsysteme in den Markt eingeführt worden.

Während Liposomen sehr gut zur Inkorporation und Freigabe von hydrophilen Arzneistoffen geeignet sind (s. Marktbeispiele) ist die Kapazität zur Beladung von Liposomen mit lipophilen Arzneistoffen begrenzt und beeinflusst die Stabilität der Partikel negativ. Dagegen wären feste Lipid-Nanopartikel (SLN = solid lipid nanoparticle) zur Verkapselung von lipophilen Arzneistoffen möglich und insofern für Steroidhormone wie Estrogene, Androgene und Gestagene einzusetzen, allerdings sind die genannten Hormone für die orale Applikation ungeeignet, da diese Substanzen einem hohen First Pass Effekt unterliegen. Die orale Applikation ist aber das Haupt-Einsatzgebiet für die SLN; u. a. auch deshalb, weil die SLN-Formulierungen nicht durch das Stratum Corneum der Haut penetrieren, sondern auf der Haut eine Okklusion verursachen.

Die erste hepatische Metabolisation (sog. First Pass Effekt) kann durch transdermale Anwendung umgangen werden, da nach epikutaner Absorption der Wirkstoff direkt aus den Kapillargefäßen in den systemischen Kreislauf unter Umgehung der Leberpassage gelangt. Nun stellt aber die Haut eine erhebliche Barriere für die Resorption von Arzneisubstanzen dar. Es gilt also ein Arzneimittelfreigabesystem zu konzipieren, daß schlecht permeierende Stoffe in ausreichender Menge und kontrollierter Weise durch die Haut in den Blutkreislauf abgibt. Dieses ist das Einsatzgebiet der Transdermalen Therapeutischen Systeme. Durch Zusatz von sog. Enhancern wird versucht, die Durchlässigkeit der Haut für Arzneistoffe zu erhöhen. Dieses gelingt auch bis zu einem gewissen Maße, kann aber zu Hautirritationen führen, insbesondere, wenn effektive Enhancer in höheren Konzentrationen angewendet werden. Auch die Mikroemulsionen sind ein Beispiel dafür: die bei dieser Formulierung erforderliche hohe Tensidkonzentration führt oft zu Hautunverträglichkeiten.

Die vorliegende Erfindung befaßt sich nun mit einer flüssigen oder halbfesten topischen Formulierung, in der vorwiegend lipophile Arzneistoffe in einer flüssigen Lipid-Phase im Nanometerbereich vorliegen und von einer wäßrigen äußeren Phase umgeben sind. Die Formulierung enthält keine oder nur geringe Enhancer- oder Tensidkonzentrationen und besitzt damit eine gute Hautverträglichkeit. Trotzdem zeigte sich überraschend eine hohe Hautpermeation der verkapselten Wirkstoffe. Die Wirkstoffe werden vorzugsweise in gesättigter oder übersättigter Konzentration in die Formulierung eingearbeitet. Weiter besitzt die Formulierung im Gegensatz zu den festen Lipid-Nanopartikeln den Vorteil, daß die Lipidpartikel nicht erst auf der Haut schmelzen müssen, um den Wirkstoff freizugeben. Flüssige Lipidpartikel geben nach Spreitung bzw. Einreibung in die lipidhaltigen Hautschichten direkt den Wirkstoff in lipidlöslicher Form frei. Dies führt zu verbesserter Wirkstoffabsorption.

Die erfindungsgemäße topische Zubereitung enthält bis zu 30% eines Lipids, welches bei 32–34°C Hauttemperatur in flüssiger Form vorliegt. Als Lipide sind folgende Substanzen beispielsweise verwendbar: pflanzliche Öle wie Sonnenblumenöl, Erdnußöl, Rizinusöl, Rapsöl, Nachtkerzenöl oder synthetische Lipide wie 2-Octyldodecanol, Diisopropyladipat, Ester von Fettsäuren der Kettenlänge C4–C15. Das ausgewählte Lipid muß über eine ausreichende Löslichkeit für den Wirkstoff verfügen, was vorher zu untersuchen ist und woraufhin das Lipid auszuwählen ist. Natürlich muß auch der Wirkstoff eine insgesamt gute Lipidlöslichkeit besitzen. Gut wasserlösliche Wirkstoffe ohne eine ausreichende Lipidlöslichkeit sind für die erfindungsgemäße Zubereitung nicht geeignet. Für Wirkstoffe dieser Art sind andere Systeme wie z. B. Liposomen besser geeignet. Man stellt die Konzentration des Wirkstoffes so ein, daß Sättigung vorliegt bzw. die Löslichkeit geringfügig überschritten wird, um ein schwach übersättigtes System zu erhalten.

Weiter enthält die erfindungsgemäße Zubereitung einen Gehalt an Phospholipiden von 1–15%, vorzugsweise 2–7%. Phospholipide werden aus pflanzlichem Soyalecithin durch sorgfältige Isolation und Aufreinigung in pharmazeutisch reiner Qualität hergestellt. Sie sind z. B. als Phospholipon 80® von Nattermann Phospholipid GmbH, Köln zu beziehen, welches aus 75–80% des Phospholipids Phosphatidylcholin besteht. Ein Lecithin mit ähnlichen Eigenschaften ist Lipoid S 75 von Lipoid GmbH, Ludwigshafen. Ferner sind auch hydrierte Phospholipide bekannt und einsetzbar, aber für die Verbesserung der Hautpermeation werden die unhydrierten Phospholipide bevorzugt.

Ferner kann die erfindungsgemäße Zubereitung in geringen Mengen andere oberflächenaktive Substanzen (Tenside), auch in Mischungen, enthalten wie z. B. Polysorbate, Sorbitanfettsäureester, polyoxyethylierte Verbindungen wie Polidocanol in einer Menge unter 5%, vorzugsweise in einer Konzentration unter 3%.

Die äußere Phase enthält Wasser und, sofern erforderlich, wasserlösliche dermatologische Hilfsstoffe wie Ethanol, Propylenglykol, Glycerin, Sorbitol etc. sowie Konservierungsmittel.

Wichtig ist die Herstellung eines erfindungsgemäßen Systems zu Nanopartikeln. Hierfür werden die lipophilen Bestandteile einschließlich der lipidlöslichen Wirk- und Hilfsstoffe zusammen gegeben, evtl. auf 50–80°C erwärmt und anschließend mit der wäßrigen Phase, die die gleiche Temperatur wie die Lipidphase besitzt, voremulgiert. Anschließend wird aus der Emulsion eine Nanoemulsion erstellt, indem eine mehrmalige Hochdruckhomogenisation durchgeführt wird. Bei Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung bedient man sich zweckmäßigerweise eines Kolben-Spalt-Homogenisators mit Drücken zwischen 200 bar und 1500 bar wie z. B. eines Gerätes der Firma APV Homogeniser, Lübeck, welche Geräte im Labormaßstab ab 40l/h für den diskontinuierlichen Betrieb (APV Miao Lab 40) bis hin zum industriellen Produktionsmaßstab mit 1500l/h (kontinuierlicher Betrieb) anbietet. Dieses hat Vorteile gegenüber der Verwendung von beispielsweise Rotor-Stator-Systemen wie UltraTurrax, bei deren Verwendung lediglich Partikelgrößen im µm-Bereich erreicht werden. Anschließend wird das Produkt abgekühlt und abgefüllt. Es ist möglich, das erhaltene erfindungsgemäße System sowohl flüssig in Form eines Sprays oder halbfest wie eine Creme als auch nachträglich ange dickt durch Gelbildner (z. B. Cellulosegele, Polyacrylsäuregele) zu applizieren.

DE 198 25 856 A 1

Da zur Zeit für die transdermale Applikation von Testosteron Pflastersysteme eingesetzt werden, wurde in der In-vitro-Mäusehautpermeation die erfindungsgemäße Zubereitung (Zusammensetzung siehe Beispiel 1, 2 und 3) gegen ein handelsübliches Flüssigreservoirpflaster (Vergleich 1) und gegen ein Matrixpflaster (Vergleich 2) geprüft. Die nachstehende Tabelle gibt eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

Testosteron(T)-Flux (n=2) in vitro durch die Haut "haarloser Mäuse" in Franzzellen.

Beispiel	T (2h) [µg/cm²]	T (6h) [µg/cm²]	T (24h) [µg/cm²]	T (48h) [µg/cm²]	Flux [µg/cm² /24h]	Fläche [cm²]	Flux [mg/System /24 h]
Beispiel 1 erfindungsgemäß	nb	19,2	87,3	98,1*	81,7	120	9,8
Beispiel 2 erfindungsgemäß	nb	19,1	62,1	124,2	61,2	120	7,3
Beispiel 3 erfindungsgemäß	nb	20,2	85,0	167,1	83,3	120	10,1
Vergleich 1	24,9	136,2	504,4	867,0	329,4	7,5	2,5
Vergleich 2	0	6,4	47,6	103,8	53,3	40	2,1

* Messung erfolgte hier nach 30h statt nach 48h

Damit ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäßen Beispiele 1, 2 und 3 deutlich höhere Fluxraten pro System aufweisen (letzte Spalte) als die als Vergleich 1 und 2 untersuchten transdermalen Systeme. Der Flux pro 24h/cm² liegt zwar bei Vergleich 1 höher, aber durch die Art des Systems beträgt die Fläche nur 7,5 cm², wodurch sich die Menge Testosteron, die letztendlich an den Körper abgegeben wird, deutlich reduziert. Die Applikationsfläche, die für die erfindungsgemäße Zubereitung angegeben wird, ergibt sich, wenn man die Menge von 1 g der erfindungsgemäßen Zubereitung auf eine Fläche von ca. 120 cm² des Körpers einreibt. Ein Transdermalsystem in Form eines Pflasters wäre in dieser Größe nicht akzeptabel.

Ein mit den Beispielen 1, 2 oder 3 erzielbarer Flux ermöglicht damit eine transdermale Anwendung von Testosteron zur Hormonsubstitutionstherapie des Hypogonadismus bei Männern.

Weiter konnte festgestellt werden, daß die Übersättigung des Systems, die in den Beispielen 1 bis 3 vorliegt, ebenfalls durch diese Herstellmethode und Zusammensetzung gut stabilisiert werden kann, was sich durch eine Verminderung der Rekristallisation des gelösten Wirkstoffs in der Emulsion zeigt.

Als weiteren positiven Effekt der erfindungsgemäßen Zubereitung erwies sich die hautpflegende Wirkung, was zur Compliance der Arzneimitteltherapie durch den Patienten beiträgt.

Beispiel 1

Um 1 kg der erfindungsgemäßen Formulierung herzustellen, werden 20,0 g Testosteron in 250 g Rizinusöl, 24,0 g Isopropylmyristat und 90,0 g Ethanol 96% unter leichtem Erwärmen und Rühren gelöst. Anschließend werden 50,0 g NAT 8539 (Nattermann Phospholipid GmbH, Köln) und 90,0 g Glycerol anhydricum, sowie 20,0 g Span 20 (Deutsche ICI) zugewogen und unter Rühren homogenisiert. Es werden 456,0 g gereinigtes Wasser unter Rühren zugegeben und es erfolgt eine Homogenisation der Voremulsion durch 10 min Ultra-Turrax. Man erhält eine fast weiße, dünnflüssige homogene Emulsion, die 20 mg Testosteron pro Gramm enthält. Die Teilchengröße eines mit Rotor-Stator-Prinzip homogenisierten Systems enthält zu 76% Partikel in der Größe von 380 bis 450 nm, aber auch noch 12% Partikel von 1,5–1,8 µm und 9% über 2 µm Durchmesser. Da in diesem Beispiel noch kein Hochdruck-Kolben-Spalt Homogenisator eingesetzt wurde, ist infolge der unterschiedlichen Tröpfchengröße in der Emulsion die Lagerfähigkeit begrenzt. Die Übersättigung läßt sich durch vereinzelte Wirkstoffkristalle in den Lipidvesikeln unter dem Mikroskop nach Anfärben mit Sudanrot nachweisen.

Beispiel 2

Um 1 kg der erfindungsgemäßen Formulierung herzustellen, werden 20,0 g Testosteron in 200 g Rizinusöl und 200,0 g Ethanol 96% unter leichtem Erwärmen und Rühren gelöst. Anschließend werden 70,0 g NAT 8539 und 50,0 g Glycerol anhydricum, sowie 20,0 g Span 20 zugewogen, unter Rühren homogenisiert und auf 70°C erwärmt. Es werden 440,0 g gereinigtes Wasser von 70°C unter Rühren zugegeben und es erfolgt eine Voremulgierung unter Rühren. Anschließend wird die Voremulsion mit 4 Durchläufen eines Kolben-Spalt-Homogenisators bei 800 bar homogenisiert. Man erhält eine fast weiße, halbfeste homogene Emulsion, die 20 mg Testosteron pro Gramm enthält. Die Teilchengröße dieses mit Hochdruck-Prinzip homogenisierten Systems enthält Lipid-Nanopartikel in der Größe von 178 nm ± 34% Standardabweichung.

Beispiel 3

Um 1 kg der erfindungsgemäßen Formulierung herzustellen, werden 11,0 g Testosteron in 200,0 g Rizinusöl und 200,0 g Ethanol 96% unter leichtem Erwärmen und Rühren gelöst. Anschließend werden 70,0 g NAT 8539 und 70,0 g Glycerol anhydricum, sowie 20,0 g Span 20 zugewogen und unter Rühren homogenisiert und auf 70°C erwärmt. Es werden 429,0 g gereinigtes Wasser von 70°C unter Rühren zugegeben und es erfolgt eine Voremulgierung unter Rühren. Anschließend erfolgt eine Homogenisation der Voremulsion mit 4 Durchläufen eines Kolben-Spalt-Homogenisators bei 800 bar. Man erhält eine fast weiße, halb feste homogene Emulsion, die 11 mg Testosteron pro Gramm enthält. Die Teilchengröße dieses mit Hochdruck-Prinzip homogenisierten Systems enthält Lipid-Nanopartikel in der Größe von 165 nm \pm 41% Standardabweichung.

Beispiel 4

Um 1 kg der erfindungsgemäßen Formulierung herzustellen, werden 15,0 g Testosteron in 200,0 g Rizinusöl und 200,0 g Ethanol 96% unter leichtem Erwärmen und Rühren gelöst. Anschließend werden 60,0 g Lipoid 575 (Lipoid GmbH, Ludwigshafen) zugewogen, unter Rühren homogenisiert und auf 70°C erwärmt. Es werden 525,0 g gereinigtes Wasser von 70°C unter Rühren zugegeben und es erfolgt eine Voremulgierung unter Rühren. Anschließend wird die Voremulsion mit 4 Durchläufen eines Kolben-Spalt-Homogenisators bei 800 bar homogenisiert. Man erhält eine fast weiße, halb feste homogene Emulsion, die 15 mg Testosteron pro Gramm enthält.

Vergleich 1

Hier wurde als Vergleich zur erfindungsgemäßen Formulierung das Handelsprodukt Andropatch® (SmithKline Beecham, UK) eingesetzt. Es enthält ein wässrig-ethanolisches, neutralisiertes Polyacrylsäure-Gel mit Glycerin sowie die Enhancer Methyllaurat und Glycerolmonooleat. Das Gel ist in ein Reservoir geschlossen, welches eine Fläche von 7,5 cm² umfaßt. Das Reservoir wird auf der Haut mittels einem Acrylatklebefilm, der 29,5 cm² beträgt, fixiert. Das System enthält 12,5 mg Testosteron.

Vergleich 2

Um 1000 cm² eines Pflasterlaminates als Vergleich zur erfindungsgemäßen Formulierung herzustellen, werden 0,44 g Testosteron und 0,24 g Neohesperidin DC (erhältlich als Citrosa® von der Firma Denk Feinmittelchemie) in 7,3 ml Ethanol 96% gelöst, nacheinander werden die Kleberlösungen Durotak 387-2287 in 2,89 g und Durotak 387-1753 in 15,54 g zugewogen und die gesamte Lösung 1h zur Homogenisierung gerührt. Die wirkstoffhaltige Kleberlösung wird in 400 µm Naßschichtdicke mit Erichson Rakel auf eine Schutzfolie (z. B. silikonisierte PET-Folie von der Firma Rexam Release oder Scotchpak der Firma 3M) ausgestrichen, getrocknet von 30°C auf 80°C ansteigend und mit einer Trägerfolie kaschiert (z. B. eine PET-Folie Hostaphan RN 15 von der Fa. Hoechst oder eine flexible Trägerfolie wie Polyurethan, Weich-Polyvinylchlorid, Polyolefin, oder Verbundfolien mit Ethylenvinylacetat). Es werden Pflaster mit einer Größe von 40 cm², einem Matrixflächengewicht von 80 g/m² und einem Wirkstoffgehalt von 17,6 mg erhalten.

Patentansprüche

1. Topisch anzuwendende flüssige oder halb feste Formulierung, die arzneilich wirksame Substanzen (=Wirkstoffe) in einer flüssigen Lipidphase verkapselt enthält, die als flüssige Lipid-Nanopartikel in einer Öl-in-Wasser Emulsion vorliegen und aus der die Wirkstoffe in die Haut oder durch die Haut in den systemischen Kreislauf des Menschen oder des Tieres gelangen.
2. Transdermales Lipid-Nanopartikel-System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Lipid um ein bei Raumtemperatur und Hauttemperatur flüssiges Öl handelt.
3. Zubereitung nach Anspruch 1-2, gekennzeichnet durch eine Lipid-Konzentration von 10 bis 40%, vorzugsweise 20 bis 30%.
4. Zubereitung nach Anspruch 1-3, gekennzeichnet durch eine Konzentration von Phospholipid von 1 bis 10%, vorzugsweise 2 bis 7%.
5. Zubereitung nach Anspruch 1-4, gekennzeichnet durch Herstellung der Formulierung unter Hochdruckhomogenisation bei 200 bar bis 1500 bar in einem oder mehreren Durchläufen im kalten oder warmen Zustand, so daß Partikel mit einem Durchmesser von 1 bis 1000 nm, vorzugsweise von 100 bis 500 nm vorliegen.
6. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei den Wirkstoffen um Analgetica, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Substanzen zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit oder Antimykotika handelt.
7. Zubereitung nach Anspruch 1-5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Hormonen als Wirkstoff.
8. Zubereitung nach Anspruch 7, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem/den Wirkstoff(en) um Androgene, insbesondere Testosteron handelt.
9. Zubereitung nach Anspruch 7, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem/den Wirkstoff(en) um Estrogene, insbesondere Estradiol handelt.
10. Zubereitung nach Anspruch 7, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem/den Wirkstoff(en) um Gestagene, insbesondere Progesteron, Levonorgestrel, Norethisteronacetat handelt.
11. Zubereitung nach Anspruch 1-6, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem/den Wirkstoff(en) um Melatonin oder Prasteron handelt.
12. Transdermales Lipid-Nanopartikel System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch

DE 198 25 856 A 1

einen Zusatz an dermatologisch üblichen Hilfsstoffe, insbesondere Feuchthaltemittel, Spreitmittel, Konservierungsmittel, Gelbildner und/oder Stabilisatoren.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -